

Express Mail Label No. EV 208799445 US

Date of Deposit: June 20, 2003

Atty Docket No. 100727-56 / Heraeus 408-KGB
P10152US

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

APPLICANTS : Dr. Sebastian VOGT et al
SERIAL NO. : To Be Assigned
FILED : Herewith
FOR : PHARMACEUTICAL PREPARATION, METHOD FOR ITS PRODUCTION
AS WELL AS IT USE
ART UNIT : To Be Assigned
EXAMINER : To Be Assigned

Mail Stop Patent Application
Commissioner for Patents
PO Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

SIR:

Appended hereto is a certified copy of Priority Document No. 102 27 938.1 filed June 21, 2002.

Applicant requests that this document be made of record in the above identified application.

Respectfully submitted,
NORRIS, McLAUGHLIN & MARCUS, P.A.

By 

Kurt G. Briscoe
Reg. No. 33,141

220 East 42nd Street - 30th Floor
New York, New York 10017
Tel.: (212) 808-0700
Fax: (212) 808-0844

CERTIFICATE OF MAILING

I hereby certify that the foregoing Transmittal of Priority Document is being deposited with the United States Postal Service as first class mail in an envelope addressed to: Mail Stop Patent Application Commissioner for Patents, PO Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450, on the date indicated below:

Date: June 20, 2003

By 



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 27 938.1

Anmeldetag: 21. Juni 2002

Anmelder/Inhaber: Heraeus Kulzer GmbH & Co KG,
Hanau/DE

Bezeichnung: Pharmazeutische Zubereitung, Verfahren zu
ihrer Herstellung sowie deren Verwendung

IPC: A 61 K 31/7036

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 18. Februar 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized, flowing line.

Unser Zeichen: P10152
20. Juni 2002

Patentanmeldung

Heraeus Kulzer GmbH & Co.KG

Pharmazeutische Zubereitung, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie deren Verwendung

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, dass sie Salze, deren kationische Komponente mindestens ein Vertreter der Antibiotika Gentamicin, Clindamycin, Neomycin, Streptomycin, Tetracyclin, Doxycyclin, Oxytetracyclin und Rolitetracyclin ist und deren anionische Komponente mindestens ein Vertreter der Antiphlogistika Ibuprofen, Naproxen, Indomethacin, Dexamethason-21-phosphat, Dexamethason-21-sulfat, Triamcinolon-21-phosphat und Triamcinolo-21-sulfat ist, enthält.
2. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie die Salze Gentamicin-Ibuprofen, Gentamicin-Naproxen, Gentamicin-Indomethacin, Gentamicin-Dexamethason-21-phosphat, Gentamicin-Triamcinolon-21-phosphat, Tetracyclin-Indomethacin, Tetracyclin-Indomethacin, Neomycin-Indomethacin, Clindamycin-Indomethacin, Streptomycin-Naproxen, Tetracyclin-Naproxen, Clindamycin-Naproxen, Streptomycin-Ibuprofen enthält.
3. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Salze in Formkörper, Tabletten, Pulver, Granulate, Fäden, Gewirke, Gestricke und Vliese eingebracht sind.
4. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Salze Bestandteil von Beschichtungen sind, die auf Formkörper, Pulvern, Granulate, Fäden, Gewirke, Gestricke und Vliese aufgebracht sind.

5. Pharmazeutische Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, dass sie Gemische im festen Aggregatzustand aufweisen, die aus mindestens einem in Wasser leicht löslichem Salz des Gentamicins, des Clindamycins, des Neomycins, des Streptomycins, des Tetracyclins, des Doxycyclins, des Oxytetracyclins und/oder des Rolitetracyclins und mindestens einem in Wasser leicht löslichen Salz des Ibuprofens, des Naproxens, des Indomethacins, des Dexamethason-21-phosphats, des Dexamethason-21-sulfates, des Triamcinolon-21-phosphates und/oder des Triamcinolo-21-sulfates und mindestens eines anorganischen und/oder organischen pharmazeutischen Hilfsstoffes aufgebaut sind und die in Form von Tabletten und/oder Formkörpern aufweisen.
6. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung nach Anspruch 3 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass durch Einwirkung von Wasser oder eines wäßrigen Milieus auf die Tabletten und/oder Formkörper in Wasser gering lösliche antiphlogistische Antibiotika-Salze in den Tabletten und/oder Formkörpern gebildet werden, die Antiphlogistikum-/Anti-phlogistika-Antibiotikum-/Antibiotika-Depots bilden.
7. Verwendung der pharmazeutischen Zubereitung nach Anspruch 1 als Antibiotika-Depot.
8. Verwendung der pharmazeutischen Zubereitung nach einem der Ansprüche 3 bis 5 für/als permanente oder temporäre Implantate.

Patentanmeldung

Heraeus Kulzer GmbH & Co.KG

**Pharmazeutische Zubereitung, Verfahren zu ihrer Herstellung
sowie deren Verwendung**

Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Zubereitungen, ihre Herstellung sowie deren Verwendung für die Human- und Veterinärmedizin zur Behandlung und Prävention lokaler bakterieller Infektionen.

Die Behandlung lokaler mikrobieller Infektionen des Weich- und Hartgewebes in der Human- und Veterinärmedizin erfordert hohe lokale Antibiotika-Konzentrationen im infizierten Gewebereich. Es ist seit langem bekannt, dass eine systemische Anwendung von Antibiotika mit einer Reihe von Problemen behaftet ist. Bei der systemischen Anwendung ist es oft erforderlich, sehr hohe Antibiotika-Dosen einzusetzen, damit im infizierten Gewebe antimikrobiell wirksame Antibiotika-Konzentrationen erzielt werden. Dadurch kann es insbesondere bei den Aminoglycosid-Antibiotika auf Grund ihrer Nephro- und Ototoxizität zu schwerwiegenden Schädigungen des Organismus kommen. Daher lag der Gedanke nahe, Antibiotika in lokal applizierbaren Freisetzungssystemen einzusetzen, beziehungsweise sie in geeignete Depotformen zu überführen. Weiterhin ist allgemein bekannt, dass insbesondere lokale mikrobielle Infektionsprozesse mit ausgeprägten Entzündungsprozessen des infizierten Gewebes verbunden sind, die zu einer zusätzlichen Schädigung des infizierten Organismus führen können. Es ist daher von Vorteil, bei lokalen mikrobiellen Infektionen sowohl gegen die mikrobiellen Erreger antibiotisch vorzugehen und gleichzeitig die inflammatorischen Prozesse zu behandeln.

Depotsysteme zur verzögerten Freisetzung von antibiotischen Wirkstoffen für die Behandlung von lokalen Infektionen sind Gegenstand einer Vielzahl von Veröffentlichungen und Patenten. Neben physikalischen Retardsystemen, bei denen die Retardwirkung im wesentlichen auf Adsorptionseffekten und Diffusionsprozessen beruht, sind auch einige Retardsysteme auf Basis von geringlöslichen Antibiotika-Salzen und Antibiotika-Komplexen bekannt. Bisher fanden

schwerlösliche Salze der Aminoglykosid-Antibiotika, der Tetracyclin-Antibiotika und der Lincosamid-Antibiotika relativ geringe Beachtung für die Herstellung von Depotpräparaten. Die Bildung von schwerlöslichen Salzen beziehungsweise Komplexen der Antibiotika des Tetracyclintyps sind seit Jahrzehnten allgemeiner Kenntnisstand. Es wurde zum Beispiel die Verwendung von Tetracyclin-Sulfamaten zur antibiotischen Therapie vorgeschlagen (A. Jurando Soler, J. M. Puigmarti Codina: Antibiotic tetracycline sulfamate and its derivatives. 27.10.1970, US 3,536,759; Anonym: Antibiotic tetracycline alkylsulfamates. 16.10.1969, ES 354 173; C. Ciuro, A. Jurado: Stability of a tetracycline derivative. *Afinidad* 28 (292) 1971, 1333-5.). Bei den Aminoglykosid-Antibiotika sind ebenfalls eine Reihe von schwerlöslichen Salzen prinzipiell bekannt. So wurde beim Gentamicin die Darstellung schwerlöslicher Salze basierend auf höheren Fettsäuren, Arylalkylcarbonsäuren, Alkylsulfaten und Alkylsulfonaten beschrieben (G. M. Luedemann, M. J. Weinstein: Gentamycin and method of production. 16.07.1962, US 3,091,572). Exemplarisch sind dafür Gentamicin-Salze der Laurinsäure, der Stearinsäure, der Palmitinsäure, der Ölsäure, der Phenylbuttersäure, der Naphthalen-1-carbonsäure, der Laurylschwefelsäure und der Dodecylbenzensulfonsäure. Diese Salze erwiesen sich vielfach als unvorteilhaft, weil sie wachsartige, hydrophobe Substanzen darstellen, die eine galenische Verwendung behindern. Trotzdem wurden Fettsäuresalze von Gentamicin und von Etamycin aus der freien Base beziehungsweise aus ihren Salzen in Wasser bei 50-80°C synthetisiert (H. Voegelé, P. Stadler, H. J. Zeiler, S. Samaan, K. G. Metzger: Sparingly-soluble salts of aminoglycosides and formations containing them with inhibited substance-release. 28.12.1982, DE 32 48 328). Diese Antibiotika-Fettsäuresalze sollen als Injektionspräparate geeignet sein. Die Herstellung von Gentamicindodecylsulfat und dessen Verwendung in Salben und Cremes wurde ebenfalls beschrieben (A. Jurando Soler, J. Puigmarti Codina, J. A. Ortiz Hernandez: Neue Gentamicinderivate, Verfahren zur Herstellung derselben und diese enthaltende pharmazeutische Mittel. 21.04.1975, DE 25 17 600). Auch bei den Lincosamid-Antibiotika sind schwerlösliche Salze, wie zum Beispiel das Glindamycin-Palmitat bekannt (M. Cimbollek, B. Nies, R. Wenz, J. Kreuter: Antibiotic-impregnated heart valve sewing rings for treatment and prophylaxis of bacterial endocarditis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40(6) (1996) 1432-1437). Eine neuere Entwicklung stellen schwerlösliche Aminoglykosid-Flavonoid-Phosphate dar (H. Wahlig, E. Dinkeldein, R. Kirchlechner, D. Orth, W. Rogalski: Flavonoid phosphate salts of aminoglycoside antibiotics. 13.10.1986, US 4,617,293). Es werden die Salze der Phosphorsäurehalbesten von Derivaten der Hydroxyflavane, Hydroxyflavene, Hydroxyflavanone, Hydroxyflavone und Hydroxyflavylium beschrieben. Besonders bevorzugt sind die Derivate der Flavanone und der Flavone. Diese schwerlöslichen Salze sollen als Depotpräparate Verwendung finden. So werden zum

Beispiel diese Salze in Kollagenvliese eingebracht (H. Wahlig, E. Dingeldein, D. Braun: Medically useful, shaped mass of collagen resorbable in the body, 22.09.1981, US 4,291,013).

Bisher wurde keine Publikationen über antibiotisch-antiphlogistische Zubereitungen bekannt, die auf in Wasser gering löslichen Salzen beruhen, die aus einem Antiphlogistikum aus der Gruppe der Steroid-Antiphlogistika und der nichtsteroidalen Arylalkylcarbonsäuren und aus mindestens einem der Antibiotika Gentamicin, Clindamycin, Neomycin, Streptomycin, Tetracyclin, Doxycyclin, Oxytetracyclin und Rolitetracyclin aufgebaut sind.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine pharmazeutische Zubereitung als Antiphlogistika-Antibiotika-Kombination mit retardierender Wirkstofffreisetzung als Antibiotika-Depot für die Human- und Veterinärmedizin, zur Behandlung lokaler mikrobieller Infektionen im Knochen- und im Weichgewebe zu entwickeln.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch die Merkmale der unabhängigen Ansprüche gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen sind in den Unteransprüchen angegeben.

Gentamicin, Clindamycin, Neomycin, Streptomycin, Tetracyclin, Doxycyclin, Oxytetracyclin und Rolitetracyclin sind häufig verwendete kationische Antibiotika, deren Aminogruppen in der Salzform protoniert sind und die mit üblichen Anionen, wie zum Beispiel Sulfat-Anionen und Chlorid-Anionen, in Wasser leicht lösliche Salze bilden. Die Alkalisalzformen der Antiphlogistika Ibuprofen, Naproxen, Indomethacin, Dexamethason-21-phosphat, Dexamethason-21-sulfat, Triamcinolon-21-phosphat und Triamcinolon-21-sulfat sind ebenfalls in Wasser leicht löslich.

Diese Kombination zeigt eine kontrollierte Antibiotika- und auch eine Antiphlogistika-Freisetzung im wässrigen Milieu über einen Zeitraum von mehreren Tagen. Der Mechanismus der verzögerten Wirkstofffreisetzung ist im wesentlichen unabhängig von Trägermaterialien und beruht nicht auf Adsorptionseffekten an den Oberflächen von Trägermaterialien. Die Antiphlogistika-Antibiotika-Kombination kann unter Beibehaltung der Wirkstoffretardierung sowohl mit resorbierbaren als auch nichtresorbierbaren Hilfsstoffen unterschiedlichster Struktur zu Implantaten verarbeitet werden. Weiterhin ist die Art und Weise der Wirkstoffkombination nicht nur für ein spezielles Antibiotikum anwendbar, sondern sie ist vielmehr für eine Reihe Antibiotika ähnlicher Struktur geeignet.

Die Erfindung basiert auf dem überraschenden Befund, dass Salze, deren kationische Komponente ein Vertreter der Antibiotika Gentamicin, Clindamycin, Neomycin, Streptomycin, Tetracyclin, Doxycyclin, Oxytetracyclin und Rolitetracyclin ist und deren anionische Komponente ein Vertreter der Antiphlogistika Ibuprofen, Naproxen, Indomethacin, Dexamethason-21-phosphat, Dexamethason-21-sulfat, Triamcinolon-21-phosphat und Triamcinolon-21-sulfat ist, in Wasser gering löslich sind.

Diese Salze können aus den wasserlöslichen Salzen der Antibiotika Gentamicin, Clindamycin, Neomycin, Streptomycin, Tetracyclin, Doxycyclin, Oxytetracyclin und Rolitetracyclin und den wasserlöslichen Alkali-Salzen der Antiphlogistika Ibuprofen, Naproxen, Indomethacin, Dexamethason-21-phosphat, Dexamethason-21-sulfat, Triamcinolon-21-phosphat und Triamcinolon-21-sulfat durch reziproken Salzaustausch gebildet werden. Die Herstellung kann durch Vermischung der in Wasser gelösten Antibiotika-Salze mit den in Wasser gelösten Antiphlogistika-Salzen erfolgen, wobei die in Wasser gering löslichen antiphlogistischen Antibiotika-Salze als Feststoffe oder Öle ausfallen.

Es ist vorteilhaft, dass die Salze Gentamicin-Ibuprofen, Gentamicin-Naproxen, Gentamicin-Indomethacin, Gentamicin-Dexamethason-21-phosphat, Gentamicin-Triamcinolon-21-phosphat, Tetracyclin-Indomethacin, Tetracyclin-Indomethacin, Neomycin-Indomethacin, Clindamycin-Indomethacin, Streptomycin-Naproxen, Tetracyclin-Naproxen, Clindamycin-Naproxen, Streptomycin-Ibuprofen bevorzugt verwendet werden.

Weiterhin ist es zweckmäßig, dass die antiphlogistischen Antibiotika-Salze in Formkörper, Tabletten, Pulver, Granulate, Fäden, Gewirke, Gestricke und Vliese eingebracht werden, die erfindungsgemäß als permanente oder temporäre Implantate verwendet werden. Das bedeutet, dass die antiphlogistischen Antibiotika-Salze in Tabletten, Pulvern, Granulaten, Fäden, Gewirken, Gestricken und Vliesen als pharmazeutisch aktive Wirkstoffkombinationen integriert werden.

Es ist zweckmäßig, dass die Salze Bestandteil von Beschichtungen sind, die auf Formkörper, Pulvern, Granulate, Fäden, Gewirke, Gestricke und Vliese aufgebracht werden, die erfindungsgemäß als permanente oder temporäre Implantate verwendet werden. Diese Beschichtungen können aus den antiphlogistischen Antibiotika-Salzen selbst bestehen oder aus einer Kombination mit einem polymeren Schichtbildner.

Der Erfindung liegt eine weiterer überraschender Befund zu Grunde, dass im festen Aggregatzustand befindliche Gemische, die aus mindestens einem in Wasser leicht löslichen Salz des Gentamicins, des Clindamycins, des Neomycins, des Streptomycins, des Tetracyclins, des Doxycyclins, des Oxytetracyclins und des Rolitetracyclins und mindestens einem in Wasser leicht löslichen Salz des Ibuprofens, des Naproxens, des Indomethacins, des Dexamethason-21-phosphats, des Dexamethason-21-sulfates, des Triamcinolon-21-phosphates und des Triamcinolo-21-sulfates und mindestens einem anorganischen und/oder organischen pharmazeutischen Hilfsstoff aufgebaut sind, Antibiotika-Depots bilden. Diese Kombinationen können zum Beispiel zu Tabletten oder Formkörper gepresst werden. Es wurde überraschend gefunden, dass diese Tabletten und Formkörper eine verzögerte Wirkstofffreisetzung im wässrigen Milieu zeigen. Dieser Befund kann darauf zurückgeführt werden, dass sich nach Einbringung der Tabletten und Formkörper in wässriges Milieu durch Einwirkung von Wasser gering lösliche antiphlogistische Salze bilden. Das bedeutet, die kostenintensive Synthese der antiphlogistischen Antibiotika-Salze kann durch Verwendung von erfindungsgemäßen Gemischen aus mindestens einem in Wasser leicht löslichem Salz des Gentamicins, des Clindamycins, des Neomycins, des Streptomycins, des Tetracyclins, des Doxycyclins, des Oxytetracyclins und des Rolitetracyclins und mindestens einem in Wasser leicht löslichen Salz des Ibuprofens, des Naproxens, des Indomethacins, des Dexamethason-21-phosphats, des Dexamethason-21-sulfates, des Triamcinolon-21-phosphates und des Triamcinolo-21-sulfates und mindestens einem anorganischen und/oder organischen pharmazeutischen Hilfsstoffes für die Tabletten- und Formkörperherstellung gespart werden. Dieser überraschende Befund ist wesentlich für eine extrem kostengünstige Tabletten- und Formkörperherstellung.

Der Gegenstand der vorliegenden Erfindung soll anhand der nachfolgenden Beispiele 1 bis 5 näher erläutert werden, ohne jedoch die Erfindung einzuschränken.

Beispiel 1

Herstellung von Gentamicin-Dexamethasonphosphat

Es werden 150 mg Gentamicinsulfat (AK 628) in 1 ml dest. Wasser gelöst und separat 120 mg Dexamethason-21-phosphat-Natriumsalz (Fluka) ebenfalls in 2 ml destilliertem Wasser gelöst. Anschließend wird unter Rühren die Dexamethason-21-phosphat-Natriumsalz-Lösung zur Gentamicinsulfat-Lösung getropft. Es fällt ein flockiger, schleimiger Niederschlag aus. Es wird Dexamethason-21-phosphat-Natriumsalz-Lösung weiterhin zugetropft bis kein weiterer Niederschlag mehr ausfällt. Der Niederschlag wird mehrfach mit destilliertem Wasser gewaschen und anschließend bis zur Massekonstanz getrocknet.

Ausbeute: 163 mg; **Fp** ~ 235 (Zersetzung); **IR** cm^{-1} : 3600-3000 (OH); 2943 (CH); 2871 (CH); 1716 (CO); 1664 (Aromat); 1620; 1466; 1394; 1302; 1245; 1100; 983; 890; 851; 529.

Beispiel 2

Es wird ein Gemisch aus 1000,0 mg Calciumsulfat-Dihydrat (Fluka), 250,0 mg Poly-L-lactid ($M \sim 10000 \text{ g/mol}$), 49,7 mg Gentamicinsulfat (AK 628) und 24,9 mg Dexamethason-21-phosphat-Natriumsalz (Fluka) vermahlen. Jeweils 200 mg dieses Gemischs werden mit einer Presse bei einem Druck von 5 Tonnen innerhalb von zwei Minuten zu scheibenförmigen Formkörpern, mit einem Durchmesser von 13 mm, gepresst.

Beispiel 3

Es wird ein Gemisch aus 1000,0 mg Calciumsulfat-Dihydrat (Fluka), 250,0 mg Poly-L-lactid ($M \sim 10000 \text{ g/mol}$), 49,7 mg Gentamicinsulfat (AK 628) und 86,8 mg Naproxen-Natriumsalz (hergestellt durch Neutralisation von Naproxen (Fluka)) vermahlen. Jeweils 200 mg dieses Gemischs werden mit einer Presse bei einem Druck von 5 Tonnen innerhalb von zwei Minuten zu scheibenförmigen Formkörpern, mit einem Durchmesser von 13 mm, gepresst.

Beispiel 4

Es wird ein Gemisch aus 1000,0 mg Calciumsulfat-Dihydrat (Fluka), 250,0 mg Poly-L-lactid ($M \sim 10000 \text{ g/mol}$), 49,7 mg Gentamicinsulfat (AK 628) und 78,5 mg Ibuprofen-Natriumsalz (hergestellt durch Neutralisation von Ibuprofen (Fluka)) vermahlen. Jeweils 200 mg dieses Gemischs werden mit einer Presse bei einem Druck von 5 Tonnen innerhalb von zwei Minuten zu scheibenförmigen Formkörpern, mit einem Durchmesser von 13 mm, gepresst.

Beispiel 5

Es wird ein Gemisch aus 1000,0 mg Calciumsulfat-Dihydrat (Fluka), 250,0 mg Poly-L-lactid ($M \sim 10000 \text{ g/mol}$), 49,7 mg Gentamicinsulfat (AK 628) und 130,7 mg Indomethazin-Natriumsalz (hergestellt durch Neutralisation (Fluka)) vermahlen. Jeweils 200 mg dieses Gemischs werden mit einer Presse bei einem Druck von 5 Tonnen innerhalb von zwei Minuten zu scheibenförmigen Formkörpern, mit einem Durchmesser von 13 mm, gepresst.

Antibiotika-Freisetzungsversuche

Die in den Beispielen 2-5 hergestellten Formkörper wurden in Sörensen-Puffer pH 7,4 eingebracht und in diesem bei 37°C über einen Zeitraum von zwei Wochen gelagert. Die Probenahme erfolgte täglich, wobei das Freisetzungsmedium ausgetauscht wurde. Die Antibiotika-

Wertbestimmung wurde mit einem Agardiffusionstest unter Verwendung von *Bacillus subtilis* ATCC 6633 als Testkeim durchgeführt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle dargestellt.

Tab.: Kumulierte Gentamicin-Freisetzung (als Gentamicin-Base) aus Probekörpern der Beispiele 2-5 in Abhängigkeit von der Lagerungszeit im Sörensen-Puffer bei 37°C.

Beispiele	kumulierte Gentamicin-Freisetzung (als Gentamicin-Base) [mg]							
	Lagerungszeit [d]							
	1	2	3	4	5	6	7	8
2	2,80	3,22	3,46	3,60	3,74	3,83	3,90	3,95
3	2,08	3,05	3,61	3,86	3,90	3,92	3,93	3,93
4	1,64	2,03	2,36	2,71	3,20	3,40	3,59	3,82
5	2,83	3,22	3,31	3,34	3,34	3,45	3,45	3,45

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft gering lösliche antiphlogistische Antibiotika-Salze und antiphlogistisch-antibiotische, pharmazeutische Zubereitungen und deren Verwendung. Die in Wasser gering löslichen antiphlogistischen Antibiotika-Salze sind dadurch charakterisiert, dass deren kationische Komponente ein Vertreter der Antibiotika Gentamicin, Clindamycin, Neomycin, Streptomycin, Tetracyclin, Doxycyclin, Oxytetracyclin und Rolitetracyclin ist und dass deren anionische Komponente ein Vertreter der Antiphlogistika Ibuprofen, Naproxen, Indomethacin, Dexamethason-21-phosphat, Dexamethason-21-sulfat, Triamcinolon-21-phosphat und Triamcinolon-21-sulfat ist. Die antiphlogistische Antibiotika-Salze werden in pharmazeutischen Zubereitungen als Antibiotikum-/Antibiotika-Depots verwendet. Es werden antiphlogistisch-antibiotische, pharmazeutische Zubereitungen beschrieben, bei denen im festen Aggregatzustand befindliche Gemische verwendet werden, die aus mindestens einem in Wasser leicht löslichem Salz des Gentamicins, des Clindamycins, des Neomycins, des Streptomycins, des Tetracyclins, des Doxycyclins, des Oxytetracyclins und des Rolitetracyclins und mindestens einem in Wasser leicht löslichen Salz des Ibuprofens, des Naproxens, des Indomethacins, des Dexamethason-21-phosphats, des Dexamethason-21-sulfates, des Triamcinolon-21-phosphates und des Triamcinolon-21-sulfates und mindestens eines anorganischen und/oder organischen pharmazeutischen Hilfsstoffes aufgebaut sind und die in Form von Tabletten und/oder Formkörpern als permanente und temporäre Implantate verwendet werden.